

## Válasz Prof. Keglevich György, a kémiai tudomány doktora bírálatára

Ezúton is nagyon köszönöm Prof. Keglevich Györgynek az MTA doktori értekezésem rendkívül gyors és alapos bírálatát. A szakmai tartalom összeállításához fűzött megjegyzések, tanácsok, felvetések és kritikai észrevételek minden bizonnyal hasznosak lesznek a további pályafutásom során. Külön köszönöm, hogy kiemelt figyelmet fordított a kémiai helyesírással és nyelvhelyességgel kapcsolatos hibákra. A Bíráló által felvetett kérdésekre és megjegyzésekre az alábbiakban válaszolok.

Általános válasz a dolgozat szerkezetére és összeállítására vonatkozó megjegyzésekre, észrevételekre:

A dolgozat összeállításánál nagy kihívást jelentett az érintett kutatási területek kiválasztása és rendszerezése. A válogatott közlemények szelektálásának eredményeként számos publikáció kimaradt a dolgozat végleges összeállításából, és a felhasznált tudományos cikkek számát nem kívántam nagyobb mértékben csökkenteni, annak érdekében, hogy az MTA doktora cím elnyeréséhez biztosan megfelelő számú publikáció kerüljön bemutatásra. Az értekezésben tárgyalt eredmények valóban több szempont szerint is csoportosíthatók. A katalizátorok, a reakciótípusok, a kialakítandó kötések, homogenitás vagy akár a felhasznált vegyülettípusok és termékek alapján is megtehető bizonyos rendszerezés. Ez a nagy szabadsági fok lehetőséget kínál számos rendszer megalkotására, amely egyben leképezi a kutató fejében jelenlevő képet is. Igyekeztem a lehető legjobb és legáttekinthetőbb összefoglaló rendszerezést megalkotni az eredmények bemutatásához és tárgyalásához. Az áttekintéshez „térképként” a dolgozat 2. ábráját szántam, amely majdnem teljes mértékben lefedi és rendszerbe foglalja a dolgozatban bemutatott eredményeket. Természetesen a Bíráló által javasolt szerkesztési mód számomra is megfelelő lett volna, illetve elismerem, hogy a kérdéses egységek elrendezése még néhol lehetett volna tökéletesíteni.

Bírálóm kritikai megjegyzésként fogalmazta meg az előállított vegyületek szerkezetének részletes, egyenként történő bemutatását. Az ilyen jellegű ábrák valóban nagyobb helyigényűek, azonban gyors eligazítást nyújtanak az egyes vegyületcsaládokban előállított molekulák szerkezetei között, és vizuális információval is szolgálnak az egyes átalakítások előnyeiről, korlátairól és az esetleges hiányosságokról. Sokszor a publikációk összeállítása során mi is alkalmazunk általános jelöléseket helytakarékoság céljából, azonban bizonyos esetekben, különösen a változatos heterociklusos vázak funkcionálásának bemutatásakor célszerűbb kirajzolni a vegyületek teljes szerkezetét. Természetesen elfogadom az ábrák rövidítésére vonatkozó megjegyzést, de a dolgozat összeállításánál úgy gondoltam, hogy az oldalszámkorlátok megengedik ezt a fajta részletes

bemutatást. Saját szemszögből nézve, talán jelen formátum mellett volna az az érv is, hogy minden molekula egyenként elő lett állítva, így a kísérletek kivitelezőinek érdemei is talán nagyobb hangsúlyt kaphatnak.

Az irodalmi bevezetőben szereplő ábrákról sajnos sok helyen valóban lemaradt az egyes helyettesítők megadása. Ezzel az észrevétellel teljes mértékben egyetértek, és köszönöm Bírálónak, hogy erre felhívta a figyelmet.

A közlemények mellékletként történő csatolását az MTA Doktori értekezések elkészítésére vonatkozó szabályokat vettem figyelembe. Ennek megfelelően csak az 5 legfontosabb publikációt kellett csatolni az eljárás elindításához az akadémiai elektronikus rendszerben, így a többi közleményt és a hozzátartozó kísérleti részeket valóban nem mellékeltem az elektronikus anyaghoz.

A helyesírási hibákra, az ábrákon elforduló hibás, hiányos vagy zavaró jelölésekre és a helytelen megfogalmazásokra vonatkozó észrevételeket teljes mértékben elfogadom, és a jövőben ezeknek a csökkentésére törekszem.

*„A 19. oldalon tárgyalt O-arilezések kapcsán felvetődhet az olvasóban, hogy a Williamson szintézis mellett mennyire fontosak az átmeneti fém katalizált reakciók (C–O keresztkapcsolási reakciók), és ugyanígy, mi a helyzet a N-arilezések vonatkozásában? „*

A kérdésben szereplő szén-heteroatom kötés kialakítására alkalmas átmenetifém-katalizált módszerek már az elmúlt évtizedekben is jelentős szerepet töltöttek be a szintetikus szerves kémiában. Diariléterek előállítása kifejezetten katalitikus átalakításokban valósítható meg hatékonyan, sok esetben enyhe reakciókörülmények között. Az N-arilezési reakciókban a palládiumkatalizátorok alkalmazása még nagyobb jelentőséggel bír. Az elmúlt években kifejlesztett ligandumoknak köszönhetően a megvalósítható N-arilezési reakciók köre jelentősen bővült, az átalakítások már enyhe reakciókörülmények között is kivitelezhetők. Az általánosan jellemző nagy hatékonyságuknak köszönhetően ma már a gyógyszerkutatások egyik nélkülözhetetlen szintetikus kémiai eszközévé váltak ezek a katalitikus folyamatok.

*„További észrevételem, hogy a „foszfin” némenklatúra használata némiképp erőltetettnek mondható, igazából nem is nagyon alkalmazzák a foszforkémikusok, és soha nem is terjedt el.”*

Nem teljesen egyértelmű számomra a „foszfin” némenklatúrával kapcsolatos megjegyzés. A dolgozatban a foszfor centrumot tartalmazó ligandumok az IUPAC ajánlásának megfelelően következetesen „foszfán” elnevezéssel kerül említésre. Mindezek ellenére a „foszfin” elnevezés a

gyakoribb mind a magyar mind pedig az angol gyakorlatban használt élő és írott szakmai nyelvben, legalábbis a katalitikus átalakításokkal foglalkozó tudományterületeken. Sokszor nehéz eldönteni, hogy mi a helyes ilyen kérdésekben, hiszen mindenképpen egy elfogadott rendszert (IUPAC) kellene alapul venni, de a széles körben elfogadott és használt elnevezések ugyanúgy feljogosíthatnak arra, hogy helyesnek ítéljünk meg egy-egy elnevezést. Ennek tipikus példája az említett vegyületcsalád. A kémiai keresőkben egyébként a phophane:phosphine elnevezések találati aránya közel 1:10 annak ellenére, hogy az előbbi a hivatalos IUPAC elnevezés.

*„Kérdés: Ha a Cu-katalízis valójában Pd-katalízis, hogyan kezelendők a kapcsolódó irodalmi leírások, amelyek ezek szerint bizonytalan összetételű katalizátorokkal operáltak (hisz nem tudni a Pd nyomok pontos mennyiségét)?”*

Sajnos, bizonyos esetekben jelentős fenntartásokkal kell kezelnünk ezeket az irodalmi leírásokat. Az akadémiai felfedező kutatások során sokszor kell megküzdeni egy reprodukciós reakció megvalósításakor felmerülő nehézségekkel. Ennek egyik leggyakoribb eleme az adott reakció kivitelezéséhez szükséges gyakorlati tapasztalat hiánya, azonban vannak olyan esetek amikor bizonyos szennyezők felelősek a sikertelenségért vagy éppen egy sikeres reakcióért. Abban az esetben amikor egy katalitikus átalakítás pontos mechanizmusa, elemi lépései nagy biztonsággal ismertek és egy adott átmenetifém szerepe egyértelműen meghatározott, könnyű meghatározni a sikerességhez szükséges és a reprodukálhatóságra vonatkozó tisztasági követelményeket. Abban az esetben, ha egy ilyen ismert átalakításban fontos szerepet betöltő fémet szeretnénk kiváltani egy másikkal, nagy figyelmet kell fordítani a szennyezők esetleges hatására, minden, a reakcióban résztvevő komponens figyelembevételével.

*„Jelölt a 43. lapon azt írja „18 különböző belső acetilént” állított elő. Mit jelent az, hogy „belső”? Továbbá nem igazán tetszik a „karbopalladálás” kifejezés.”*

A belső alkin kifejezés az 1,2 diszubsztituált acetilénszármazékokra utal. A magyar nyelvű tankönyvekben az alkinnek ilyen formában történő csoportosítása valóban nem ismert, legalábbis nem gyakori. A tématerület hosszas művelése során azonban az angolszász irodalom követése és gyakoribb, szinte mindennapos alkalmazásának köszönhetően, bizonyos kifejezések átkerülhetnek a magyar szakirodalomba is. A „terminal” és „internal” alkin csoportosítás teljesen elfogadott az angol kémiai szakirodalomban és tankönyvekben. Egy-egy tématerület meghonosodásával

elkerülhetetlen az új szakszavak megjelenése. Jelen esetben még igen szerencsés, hogy magyar nyelvű helyettesítővel lehet a vegyületcsaládra utalni.

A karbopalladálás kifejezés a fémorganikus kémia magyar szaknyelvében is elfogadott a palládium-szén kötés kialakulásával járó elemi reakció megjelölésére (Faigl-Kollár-Kotschy-Szepes: Szerves fémvegyületek kémiája, Nemzeti Tankönyvkiadó Zrt. **2002**) az angol „carbopalladation” megfelelőjeként.

*„Tetraalkoxi borátok alkil-kloridokkal Pd-katalizátor jelenlétében megvalósított kapcsolásával főleg aril-metil étereket állítottak elő. Kérdés: Lát-e lehetőséget a kiterjeszthetőségre?”*

Igen, mindenképpen van lehetőség az aril-kloridok tetraalkoxi borátokkal történő metoxilezési reakciójának kiterjesztésére. Az alkil csoportok szerkezeti sajátosságaitól függően (szterikus és elektronikus hatások) valószínűleg változatos alkil-aryl éterek állíthatók elő a kidolgozott kapcsolási reakció körülményei között. A további két munkánk során a palládiumkatalizált reakcióban rejlő lehetőségeket kihasználtuk a gyógyszerkémiái szempontból is fontos trifluoroetoxi (*Chemistry a European Journal* **2017**, 23, 15628–15632) és klóretoxi csoportok (*Organic & Biomolecular Chemistry*, **2018**, 16, 4895 - 4899) beépítésére is.

*„Továbbá egy új módszerrel arin-prekurzorokat szintetizáltak, és az ezekből generált arineket szintén „Klikk” reakcióba vitték. Megjegyzés: olyan, hogy „imidazilát-csoport” nincs.*

*Kérdés: az arinok egy másirányú hasznosításában, amikor tozil-hidrazonokkal reagáltatják őket (és indazol-származékok keletkeznek) mi a TEBAC szerepe?”*

Az imidazilát csoport elnevezés szintén egy, a magyar szakmai nyelvben új és valószínűleg ennek következtében szokatlannak hangzó megjelölése a mögötte álló funkciós csoportnak. Úgy gondolom, hogy egy ilyen új csoport bevezetése során a megalkotónak lehetősége van nevet adni az új kémiai motívumnak. Az imidazolil-szulfonát mint távozó csoport alkalmazása nem a kutatócsoportunk felfedezése. Kanadai kutatók 1981-ben alkalmazták először szubsztitúciós reakciókban az imidazolil-szulfonát csoportot, és a publikációban imidazilátnak nevezték el, Ims rövidítéssel jelölve (*Design and reactivity of organic functional groups: Imidazolylsulfonate (Imidazylate) – an efficient and versatile leaving group*” Stephen Hanessian and Jean-Michel Vatile, *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 3579-3582). Az imidazilát csoport közel sem olyan elterjedt, mint a mezilát, tozilát vagy akár a triflát, ezért első hallásra szokatlannak tűnhet ez a kifejezés.

Az új arin-prekurzor reaktivitásának bemutatásához választott indazol szintézisben a trietilbenzilammónium-klorid (TEBAC) fázistranszfer katalizátorként működik. A tozilhidrazon deprotonálódását követően kialakuló konjugált bázis oldhatóságának növelésében játszik szerepet. Ezen a kutatási területen végzett munkánk során a triflát analóggal elvégzett, az irodalomban megtalálható reakciók receptjeit vettük alapul a kísérletek megvalósításához. Az indazol szintézisek során Shi és munkatársai TEBAC-ot használtak a feniltrimetilszilil-trifláttal kivitelezett reakciókban. Ezen túlmenően a fázistranszfer katalízis alkalmazása a tozilhidrazonokból generált diazovegyületek szintetikus alkalmazásai során más reakciók esetében is előfordul: Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. J. Org. Chem. 2003, 68, 5381. Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6034. Aggarwal, V. K.; Patel, M.; Studley, J. Chem. Commun. 2002, 1514. Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J. L.; Winn, C. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10926. Zhang, Z.; Liu, Y.; Ling, L.; Li, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 4330.

*„Aldehydek és anilidek Pd katalizált oxidatív kapcsolásával amino-benzofenon-származékokat állítottak elő. Ráadásul a víz, mint közeg alkalmazható. Egyetlen felvetésem ezzel kapcsolatos, hogy „nátrium-dodecilszulfátot” használt detergensként. Nem inkább a széles körben alkalmazott dodecylbenzolszulfonátra gondolt véletlenül?”*

Nem, minden esetben nátrium-dodecilszulfátot (CAS 151-21-3) használtunk ezekben az átalakításokban.

További kérdések, válaszok:

1.) *A különféle kapcsolási reakcióknál végeztek-e vakpróba kísérletet, azaz az adott katalizátorok nélkül? Ez esetekben sebogy nem mentek az átalakítások, vagy bizonyos reakciókban kismértékű átalakulás azért történt?*

Azoknál a kapcsolásoknál, ahol a reakciókörülmények alkalmasak lehetnek az aromás nukleofil szubsztitúciós reakció lejátszódására is, készültek ilyen célból referencia kísérletek. Kis mértékű „háttérreakciót” tapasztaltunk a C-O és C-S kötések kialakulásával járó kapcsolási reakciókban azokban az esetekben amikor elektronhiányos heteroaromás rendszereken hajtottuk végre az átalakításokat. A katalizátortmentes körülmények között kivitelezett szubsztitúciós reakciók konverziói minden esetben jelentősen elmaradtak az átmenetifémek jelenlétében megvalósított átalakításokban elért eredményektől.

2.) *Mi Jelölt véleménye munkájának környezetbarát aspektusairól? Vannak ugyanis nagyon elegáns és robusztus megoldások, de nehézkesen előállítható bonyolult és nem atomhatékony átalakítást lehetővé tevő reagensek is (pl. a jódtartalmú reagensek).*

A környezetbarát aspektusok elemzése a kidolgozott és a dolgozatban szereplő eljárások összességét tekintve széles skálán bemutatatható eredményre vezet. A reakciótípusokat összehasonlítva az addíciós reakciók előnyt élveznek a szubsztitúciós reakciókkal szemben az atomhatékonyaság tekintetében. Nyilvánvalóan egy szubsztitúciós lépésen keresztül történő gyűrű-funkcionalizálási reakció ezen szempont szerinti értékelésében mindig hátrébb kerül, mint egy addíciós vagy átrendeződéssel járó reakció. Az általunk kidolgozott átalakítások zömében katalizátorok alkalmazására épülnek, ami már magában hordozza annak a lehetőségét, hogy környezetbarát kémiai transzformációról beszélhessünk. Ennél az általános megállapításnál figyelembe vehetjük a szintézisutak lerövidülését, az energiaigényt és a felhasznált reaktánsok, adalékok mennyiségét. A keresztkapcsolási reakciók bizonyos esetekben teljesen új szintetikus eszközöket kínálnak, ezáltal az egyes molekuláris motívumok sokkal egyszerűbb úton állíthatók elő. A C-H aktiválási reakciók sok esetben ezeket a kapcsolási reakciókat tovább egyszerűsíthetik. Az általunk kifejlesztett C-H aktiválási reakció formálisan két hidrogén atom kilépésén keresztül teszi lehetővé az új szén-szén kötés kialakulását, biztonságtechnikai szempontból előnyös reakcióközegben (víz) *tert*-butil-hidroperoxid oxidálószer jelenlétében, alacsony hőmérsékleten. Ez az átalakítás mindenképpen jó példa egy környezetbarát átalakításra. Az átmenetifém-katalizátorok visszanyerése, vagy legalábbis a hordozón tartása egy reakciót követően fontos törekvés egy kapcsolási reakció esetében. Kutatásaink során természetesen nem jutottunk el az ideálisnak mondható, tökéletes heterogén katalizátor alkalmazásáig, de az általunk használt hordozóhoz kötött átmenetifém nagy része visszanyerhető és ezáltal kevésbé szennyezi a terméket.

A hipervalens jódvegyületek szintetikus alkalmazásának legnagyobb hátránya, hogy egy viszonylag nagy moláris tömeggel rendelkező reaktánsnak, csak egy kisebb részlete hasznosul a kívánt átalakításban. Ez a szerkezetből adódó hátrány azonban egyedi reaktivitással párosul, amelynek kiaknázása összességében jelenthet előnyt egy célmolekula több lehetséges szintézisútja során. A jodóniumsók alkalmazásakor melléktermékként keletkező aromás-jódvegyületek értékesek, ezek a reakcióelegyek feldolgozása során visszanyerhetők. Vannak olyan reakciók is ahol ezeknek a jódvegyületeknek a továbbalakítása is megtörténik egy kapcsolási reakcióban, így a jodóniumsók mindkét aril csoportja felhasználásra kerül (S. G. Modha; M. F. Greaney, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 1416–1419; C. J. Teskey, S. M. A.; Sohel; D. L. Bunting; S. G. Modha; M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5263–5266; S. G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11933–11938).

Még egyszer köszönöm Prof. Keglevich Györgynek a bírálat elkészítését, kritikai megjegyzéseit és észrevételeit, továbbá nagyon szépen köszönöm a tudományos munkára vonatkozó elismerő szavait, a kutatócsoport munkájának rendkívül pozitív értékelését és az „MTA doktora” cím odaítélésének támogatását.

Budapest, 2018. július 30.

Novák Zoltán  
docens